

Анализ эффективности, рациональности и безопасности периперационной профилактики у пациентов хирургического профиля в многопрофильном стационаре

Т. Е. МОРОЗОВА, *М. В. ЛУКИНА, Т. Б. АНДРУЩИШИНА, М. А. ЧУКИНА

Первый московский государственный медицинский университет, Москва

Analysis of the Effectiveness, Efficiency, and Safety of Perioperative Prophylaxis in Surgical Patients in a Multidisciplinary Hospital

T. YE. MOROZOVA, *M. V. LUKINA, T. B. ANDRUSHCHISHINA, M. A. CHUKINA

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Цель — оценить эффективность, рациональность, и безопасность применения антибактериальных препаратов (АБП) с целью периперационной профилактики (ПАП) инфекционных осложнений у пациентов хирургических отделений в многопрофильном стационаре. **Материал и методы.** Проведён фармакоэпидемиологический анализ 576 историй болезней пациентов в возрасте от 18 до 87 лет (средний возраст составил ($M \pm \sigma$) $57,4 \pm 14,5$), мужчин — 347 (60,2%), женщин — 229 (39,8%) после хирургических вмешательств. Анализовали частоту и характер инфекционных осложнений, рациональность выбора антибактериальной терапии, частоту развития неблагоприятных побочных реакций (НПР). Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ статистического анализа STATISTICA 10.0 («StatSoftInc.», США). **Результаты.** Выбор схем ПАП соответствовал рекомендациям в 207 (35,9%) случаях. Выявлен высокий уровень несоблюдения рекомендаций по проведению периперационной профилактики (47,6%) и нарушения сроков проведения ПАП (76,2%). Общее число случаев нарушения режимов дозирования составило 225 случаев (39,1%). Частота инфекционных осложнений в послеоперационном периоде составила $n=90$ (15,6%). Выявлены взаимосвязи нерациональных схем ПАП с длительностью пребывания в ОРИТ ($p=0,003$); нарушений режимов дозирования АБП — с частотой повторных оперативных вмешательств, ассоциированных с инфекцией ($p=0,001$); длительностью пребывания в ОРИТ ($p=0,005$); уровнем летальности ($p=0,002$) и выделением полирезистентных штаммов ($p=0,016$). Нарушение функции почек является самостоятельным неблагоприятным предиктором развития НПР ($p<0,0001$), развития инфекционных осложнений ($p=0,006$), длительности пребывания в ОРИТ ($p=0,049$), длительности госпитализации ($p<0,001$) и летального исхода ($p=0,003$). **Выводы.** У пациентов хирургического профиля в условиях реальной клинической практики сохраняется высокий уровень несоблюдения рекомендаций по проведению периперационной профилактики, нарушения сроков проведения ПАП и нарушения режимов дозирования АБП, что негативно сказывается на госпитальных показателях (увеличение летальности, длительности пребывания в ОРИТ, частоты повторных оперативных вмешательств, ассоциированных с инфекцией) и повышает риск развития НПР.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, периперационная профилактика инфекционных осложнений хирургического вмешательства, рациональность применения, эффективность, нежелательные побочные реакции.

Objective. To evaluate the effectiveness, rationality, and safety of the use of antibacterial medications for the purpose of perioperative prophylaxis (POP) of infectious complications in patients of surgical departments in a multidisciplinary hospital. **Materials and methods.** A pharmacoepidemiological analysis of 576 case histories of patients aged from 18 to 87 years old (average age was ($M \pm \sigma$) 57.4 ± 14.5), of which 347 (60.2%) were male and 229 (39.8%) — female, after surgical interventions was carried out. The frequency and nature of infectious complications, the rationality of the choice of antibiotic therapy, the incidence of adverse reactions were analyzed. Statistical analysis of the data was carried out using the statistical analysis software package STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., USA). **Results.** The choice of POP schemes corresponded to the recommendations in 207 (35.9%) cases. A high level of non-compliance with the recommendations for perioperative prophylaxis (47.6%) and violations of the POP (76.2%) were revealed. The total number of cases of dosing regimens violation amounted to 225 (39.1%) cases. The frequency of infectious complications in the postoperative period was $n=90$ (15.6%). The study revealed the interrelationships of non-rational POP schemes with the length of stay in the ICU ($p=0.003$), violations of the antibiotic dosing regimens with the frequency of repeated surgical interventions associated with infection ($p=0.001$), the length of stay in the ICU ($p=0.005$), mortality rate ($p=0.002$), and isolation of multidrug-resistant strains ($p=0.016$). Renal impairment is an independent unfavorable predictor of the development of adverse reactions ($p<0.0001$), the development of infectious complications ($p=0.006$), the length of stay in the ICU ($p=0.049$), the length of hospitalization ($p<0.001$), and fatal outcome

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская д.2 стр.4.

($p=0.003$). *Conclusions.* Patients of surgical profile in real clinical practice maintain a high level of non-compliance with recommendations for perioperative prophylaxis, violation of POP periods and violation of antibiotic dosing regimens, which negatively affects hospital indicators (increased mortality, length of stay in ICU, frequency of repeated surgical interventions associated with infection) and increases the risk of adverse reactions development.

Keywords: antibacterial medications, perioperative prophylaxis of infectious complications of surgical intervention, rationality of use, effectiveness, adverse reactions.

Введение

В настоящее время проблема резистентности к АБП, приобретает особое значение, так как увеличивается число случаев развития инфекций, ассоциированных с полирезистентными штаммами бактерий. Специалисты по инфекционному контролю, в т. ч. Европейского Центра по контролю и профилактике заболеваний (ECDC) и Всемирной организации здравоохранения, обнародовали данные, свидетельствующие о высокой частоте инфекционных осложнений, ассоциированных с поли- и панрезистентными штаммами [1–3]. Данные отечественного эпидемиологического исследования ЭРГИНИ, свидетельствуют о высокой распространённости поли- и панрезистентной флоры в многопрофильных стационарах РФ [4].

Проблема растущей резистентности к АБП связана с различными факторами, ведущее значение среди которых имеют неоправданно высокая частота назначения и нерациональный выбор АБП, причём не только в условиях стационара, но и во внебольничной среде [5, 6]. Особую негативную роль играет использование нерациональных доз препаратов, прежде всего назначение субтерапевтических дозировок АБП, в том числе с профилактической целью [7, 8].

В РФ на основании постановления Правительства от 25.09.2017 № 2045 активно разрабатываются меры по сдерживанию роста антибиотикорезистентности. Согласно обновлённым рекомендациям национальной программы «Стратегия Контроля Антимикробной Терапией (СКАТ)», необходимо активно проводить мероприятия по сдерживанию роста антибиотикорезистентности и контролю за распространением нозокомиальных инфекций в условиях многопрофильных стационаров [9]. При этом важными инструментами реализации данной стратегии является проведение системного мониторинга распространения антибактериальной резистентности, изучение механизмов её возникновения и совершенствование мер по осуществлению контроля за оборотом антибактериальных препаратов [10].

Таким образом, одним из способов сдерживания роста антибиотикорезистентности является рациональное назначение АБП и разработка локальных протоколов по их при-

менению в лечебно-профилактических учреждениях в различных клинических ситуациях, в том числе для проведения периоперационной профилактики.

Внедрение мер по сдерживанию роста антибактериальной резистентности в условиях отдельно взятого многопрофильного стационара, требует проведения локальных фармакоэпидемиологических исследований по оценке рациональности, эффективности и безопасности применения АБП.

Цель исследования — оценить эффективность, рациональность, и безопасность применения (АБП) с целью периоперационной профилактики (ПАП) инфекционных осложнений у пациентов хирургического профиля в многопрофильном стационаре.

Материал и методы

Проведён фармакоэпидемиологический анализ структуры назначения АБП с профилактической целью у пациентов хирургического профиля, рациональности выбора схем ПАП и их соответствия национальным и международным клиническим рекомендациям [11–13].

В базу данных вносили клинико-демографические данные пациентов (пол, возраст, основное и сопутствующие заболевания, уровень креатинина, клиренса креатинина до и после оперативного вмешательства), информацию о характере оперативного вмешательства (в т.ч. объём кровопотери и тип операционных ран), наличие осложнений, случаи нежелательных побочных реакций (НПР), режим дозирования АБП для периоперационной профилактики [14, 15].

Для фармакоэпидемиологического анализа были отобраны 576 историй болезней пациентов после хирургических вмешательств в возрасте от 18 до 87 лет (средний возраст составил ($M \pm \sigma$) 57,4 \pm 14,5), из них мужчин — 347 (60,2%), женщин — 229 (39,8%). Период анализа — с января 2016 по сентябрь 2016 г. Подробная характеристика выборки представлена в табл. 1.

Достоверных различий анализируемых показателей у мужчин и женщин не отмечено, за исключением индекса массы тела (ИМТ) ($p=0,005$), уровня креатинина до и после оперативного вмешательства и расчётного значения клиренса креатинина в послеоперационном периоде ($p<0,001$; $p=0,058$).

По профилю оперативных вмешательств можно выделить следующие группы: общая хирургия ($n=356$; 61,8%), кардиохирургия ($n=177$; 30,7%), онкохирургия ($n=21$; 3,6%). Большинство пациентов проводились плановые оперативные вмешательства ($n=468$; 81,3%).

Согласно классификации IACMAC, среди типов операционных ран преобладали чистые раны 310 (53%), что объясняется преобладанием пациентов кардиохирургического профиля. У 113 (19,6%) с гнойно-септическими заболеваниями различной локализации тип ран относили к инфицированным. Условно-чистые и контаминированные раны встречались в 70 (12,1%) и 84 (14,4%) случаев, соответственно.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включённых в фармакоэпидемиологический анализ

Показатели	Всего		Мужчины, n=347		Женщины, n=229		p-value
	M±σ	M	σ	M	σ		
Возраст, лет	57,4±14,5	57,8	13,6	56,9	15,6	0,468	
ИМТ, кг/м ²	28,2±5,67	27,7	4,8	29,01	6,8	0,005	
Длительность госпитализации, сут.	18,1±22,05	17,2	10,7	19,6	32,4	0,197	
Инфекционные осложнения, n (%)	90 (15,6)	52 (57,8)	38 (42,2)	0,543			
Сроки развития инфекционных осложнений, сут.	1,5±3,6	1,1	3,6	1,3	3,7	0,596	
Сроки развития неинфекционных осложнений, сут.	0,89±4,39	0,88	2,7	0,90	6,2	0,942	
Сроки повторных оперативных вмешательств, сут.	1,18±3,96	1,4	4,3	0,85	3,3	0,114	
Длительность пребывания в ОРИТ, сут.	3,1±7,6	2,761	6,2	3,63	9,2	0,180	
Длительность ИВЛ, сут.	0,61±4,12	0,3	2,67	1,04	5,6	0,041	
Объём кровопотери, мл	214,1±483,1	169,9	426,7	243,3	515,5	0,074	
Креатинин*, мг/дл	0,95±0,49	1,05	0,56	0,83	0,32	<0,0001	
Креатинин**, мг/дл	1,07±0,94	1,13	0,76	0,98	1,16	0,058	
Клиренс креатинина*, мл/мин	96,8±42,5	100,61	44,91	91,17	38,01	0,009	
Клиренс креатинина**, мл/мин	74,79±52,21	76,32	48,79	72,48	57,03	0,401	
НПР, n (%)	23 (3,9)	14 (60,9)	9 (39,1)		0,185		
Летальный исход, n (%)	20 (3,4)	10 (50)	10 (50)		0,234		

Примечание. * – уровень креатинина крови и клиренс креатинина (по формуле Кокрофта-Голта) до оперативного вмешательства; ** – уровень креатинина крови и клиренс креатинина (по формуле Кокрофта-Голта) через 24–48 ч после оперативного вмешательства; НПР – нежелательные побочные реакции на лекарственные препараты.

Таблица 2. Частота развития и характер инфекционных осложнений в послеоперационном периоде

Тип ран	Чистые, n=310	Условно-чистые, n=84	Контаминированные, n=70	Инфицированные, n=112
Проведение ПАП, n (%)	283 (91,3)	77 (91,6)	70 (100)	51 (45,7)
Инфекционные осложнения, n=90 (15,6%)	40 (14,1)	15 (19,5)	18 (27,1)	6 (11,7)
ИОХВ	15 (5,3)	6 (7,7)	12 (7,1)	4 (7,8)
НП	15 (5,3)	3 (3,8)	4 (5,7)	0
Сепсис	5 (1,7)	1 (1,2)	0	0
Прочие*	5 (1,7)	5 (6,9)	3 (4,2)	2 (3,9)

Примечание. * – ИЭ, ИМП, НТБ, интраабдоминальные инфекции.

Эффективность ПАП оценивали по следующим показателям:

- частота инфекционных осложнений хирургических вмешательств, в том числе при различных типах операционных ран (данные об инфекционных осложнениях оценивали только за период госпитализации);
- частота повторных оперативных вмешательств, ассоциированных с инфекцией.

Также оценивали частоту инфекционных осложнений, в том числе в области хирургического вмешательства, в послеоперационном периоде.

У больных с инфекционными осложнениями проводилась оценка результатов микробиологических исследований.

С целью оценки рациональности и безопасности проводимой ПАП анализировали: структуру назначения АБП (время введения, режим дозирования), рациональность выбора препаратов, использованных схем ПАП, длительность приёма АБП, частоту случаев нежелательных побочных реакций (НПР).

Дополнительно проведён анализ влияния различных факторов, таких как схемы ПАП, клинико-демографические особенности пациентов (возраст, пол, ИМТ, характер основного заболевания, функционального состояния почек, вид оперативного вмешательства, тип ран, объём кровопотери) на риск развития инфекционных осложнений, общую длительность госпитализации, длительность пребывания в ОРИТ, риск развития нежелательных побочных реакций (НПР), летальность.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ статистического анализа STATISTICA 10.0 («StatSoft Inc.», США). Данные представлены в виде средних значений — M и стандартного отклонения — σ. При

выборе метода анализа брали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро-Уилка и однородность дисперсий, которую оценивали с помощью T-теста Фишера (при сравнении двух выборок). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности $> 80\%$). Помимо корреляционного анализа, для сравнения двух независимых переменных непрерывного типа, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали U-тест Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Сравнение двух качественных независимых переменных производили с помощью двухстороннего F-теста Фишера, либо теста χ^2 .

Результаты и обсуждение

Показатели эффективности периоперационной профилактики. Частота инфекционных осложнений в послеоперационном периоде составила 15,6% ($n=90$), среди которых преобладали инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) — $n=45$ (50%) и инфекции нижних дыхательных путей — $n=31$ (34,4%), в том числе нозокомиальная пневмония (НП) у 24 (77,4%) пациентов и нозокомиальный трахеобронхит (НТБ) у 7 (22,6%); сепсис — $n=7$ (7,7%), интраабдоминальные инфекции — $n=6$ (6,6%), инфекция мочевыводящих путей (ИМП) = 1 (0,9%), инфекционный эндокардит (ИЭ) — $n=1$ (0,9%). Частота инфекционных осложнений у пациентов с различными типами операционных ран представлена в табл. 2.

Таблица 3. Результаты микробиологических исследований у пациентов с инфекционными осложнениями

Микроорганизм	<i>n</i>	Раневое отделяемое	Отделяемое из дренажа	Пунктат/ абсцесса	Пунктат/плевральный выпот	БАЛ	Кровь
Всего (абс., %)	120	80 (66,6)	11 (9,2)	6 (5)	3 (2,5)	10 (8,3)	10 (8,3)
Всего положительных результатов (абс.)	84	49	11	6	2	10	6
Гр+, абс.,%	31 (36,9)	18	3	2	2	2	4
MSSA	5	3	1	0	0	0	1
MRSA	11	6	1	1	0	1	2
MSSE	4	3	0	0	1	0	0
<i>Enterococcus</i> spp.	11	6	1	1	0	1	1
Гр-, абс.,%	53 (63,1)	31	8	4	—	8	2
Enterobacteriaceae БЛРС+	12	6	4	2	0	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> БЛРС+	8	5	2	0	0	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carb+	4	1	1	0	0	1	1
НФГО*(абс.)	29	18	2	2	0	5	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0	0	1	0	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> БЛРС+	5	4	0	0	0	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Carb+	9	8	0	0	0	1	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	0	0	1	0	2	0
<i>Acinetobacter baumannii</i> Carb+	9	6	2	0	0	1	0

Примечание. * — неферментирующие грамотрицательные бактерии; БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра; Carb — карбапенемазы.

ПАП проводилась большинству пациентов с чистыми и условно-чистыми ранами — 91,3% и 91,6%, соответственно, на фоне которой частота инфекционных осложнений составила 14,1% и 19,5%, соответственно (табл. 2). В группах больных, которым не проводилась ПАП, в послеоперационном периоде не выявлено ни одного случая инфекционных осложнений.

Всем больным с контаминированными ранами проводилась ПАП, при этом частота инфекционных осложнений составила 27,1% ($n=18$).

В группе больных с инфицированными ранами первой особенностью являлось отсутствие достоверных данных о назначении пациентам ($n=61$; 54,3%) АБП для периоперационной профилактики (за 30–60 мин до операции), несмотря на назначение АБП в послеоперационном периоде. В данной группе частота инфекционных осложнений была преимущественно выше у пациентов, которым «условно» не проводилась периоперационная профилактика $n=9$ (18,3%).

Повторные оперативные вмешательства потребовались в 86 случаях (14,9%), из которых 32 (37,3%) случая были ассоциированы с инфекционными осложнениями, остальные 54 (62,7%) — не были ассоциированы с инфекционными осложнениями.

Анализ результатов микробиологических исследований у пациентов с инфекционными осложнениями в послеоперационном периоде. В группе пациентов с развившимися инфекционными осложнениями ($n=90$) проведён анализ структуры госпитальных штаммов. В анализ включено 120 образцов микробиологического исследования. Результаты представлены в табл. 3. Преобладали посевы раневого отделяемого ($n=80$; 66,6%), отделяемое из дренажа — 11 (9,2%),

кровь — 10 (8,3%), БАЛ — 10 (8,3%), содержимое абсцесса — 6 (5%), содержимое плевральной полости — 3 (2,5%).

Соотношение грамположительных (Гр+) и грамотрицательных (Гр-) возбудителей были следующие: раневое отделяемое (Гр+/Гр- 18/31), из которых продуценты БЛРС=15, Carb=15; отделяемое из дренажа (Гр+/Гр- 3/8) из них продуценты БЛРС=6, Carb=3; содержимое абсцесса (Гр+/Гр- 2/4) из них БЛРС=2, Carb=0; кровь (Гр+/Гр- 4/2), БЛРС=0, Carb=1; БАЛ (Гр+/Гр- 2/8) БЛРС=3, Carb=3; содержимое плевральной полости (Гр+/Гр- 2/0) (табл. 3).

Таким образом, обращает на себя внимание достаточно высокий процент продуцентов БЛРС и Carb — $n=45$; 54,7% от общего количества положительных посевов ($n=84$).

Показатели рациональности схем периоперационной профилактики. Рациональность проведения ПАП оценивали по анализу схем периоперационной профилактики и структуры назначения АБП, который показал, что назначения соответствовали рекомендациям в 207(35,9%) случаев. В 274 (47,6%) случаях отмечен нерациональный выбор АБП для ПАП, без учёта типа операционных ран и особенностей оперативного вмешательства. Среди схем для проведения ПАП, можно выделить высокую частоту назначения ЦФ (цефалоспоринов) 3-го поколения, ротацию ЦФ 1-, 2-, 3-го поколений в течение периоперационного периода, а также назначение карбапенемов и ингибиторозащищённых аминопенициллинов (ИЗАП) в комбинациях с аминогликозидами (амикацин), метронидазолом и фторхинолонами (ципрофлоксацин) пациентам с чистыми и условно-чистыми ранами. В исследуемой когорте общая частота нарушения сроков проведения

Таблица 4. Структура схем АБП для периоперационной профилактики инфекционных осложнений области хирургического вмешательства

Схема периоперационной профилактики ИОХВ	Количество схем, <i>n</i>	Нарушение режима дозирования, <i>n</i>
Рациональные схемы	207	64
Цефалоспорины I–II	93	29
Цефалоспорины I + метронидазол	27	24
ИЗАП	87	11
Нерациональные схемы	274	161
Цефалоспорины III–IV	141	68
Цефалоспорины III–IV в комбинациях с метронидазолом	79	56
Ротация цефалоспоринов I–II–III	39	23
Ротация цефалоспоринов с ванкомицином	11	8
Карбапенемы	7	2
ИЗАП в комбинациях с аминогликозидами, фторхинолонами	4	4

Таблица 5. Длительность проведения периоперационной профилактики инфекционных осложнений области хирургического вмешательства

Сроки проведения периоперационной профилактики ИОХВ	Число больных	
	абс.	%
Однократное введение АБП до операции	117	20,3
Проведение ПАП в течение 24 ч	116	20,1
Приём АБП в течение 48 ч	89	15,5
Более 3–4 сут.	127	22
Более 5–7 сут.	80	13,9
Более 8–10 сут.	32	5,6
От 10 до 14 сут.	15	2,6

Таблица 6. Частота развития нежелательных побочных реакций в зависимости от длительности периоперационной профилактики инфекционных осложнений области хирургического вмешательства

Длительность периоперационной профилактики ИОХВ	НПР	
	абс.	%
Однократное введение АБП до операции	0	—
Проведение ПАП в течение 24 ч	0	—
Приём АБП в течение 48 ч	5	21,7
Более 3–4 сут.	3	13
Более 5–7 сут.	3	13
Более 8–10 сут.	5	21,7
От 10 до 14 сут.	7	30,4
Всего	23	100

ПАП отмечена в 459 (79,8%) случаях. Общее число случаев нарушения режимов дозирования составило — 225 (39,1%).

Назначение рациональных схем ПАП ($n=207$; 35,9%) сочеталось с нарушением сроков проведения ПАП в 179 (37,1%) случаях, сопровождавшееся нарушениями режимов дозирования у 64 (28,4%) пациента (табл. 4).

Нерациональный выбор АБП (274; 47,6%) в 289 случаях (62,9%) сопровождался нарушением длительности ПАП (продление более 24–48 ч), с тенденцией к назначению субтерапевтических доз в 161 (71,5%) случаях (табл. 5).

Анализ безопасности антибактериальных препаратов для проведения периоперационной профилактики. Ретроспективный анализ медицинской документации показал, что общее количество НПР составило 23 случая (3,9%). Все случаи нежелательных реакций были отмечены в группе пациентов, которым в послеоперационном периоде проводили ПАП более 48 ч (табл. 6). Таким образом, было отмечено, что риск развития

НПР увеличивается по мере увеличения длительности ПАП.

По данным активного мониторинга были выявлены следующие НПР: антибиотик-ассоциированный колит — 9 (33,3%), психомоторное возбуждение — 6 (22,2%), псевдоаллергические реакции — 3 (13%), повышение трансаминаз — 3 (13%), антибиотик-ассоциированная нефропатия (ванкомицин) — 2 (8,6%), удлинение интервала QT-2 — (8,6%).

Последующий корреляционный анализ выявил положительные связи между развитием НПР и возрастом ($r=0,109$; $p=0,009$), длительностью госпитализации ($r=0,291$; $p<0,0001$), длительностью пребывания в ОРИТ ($r=0,374$; $p<0,0001$), летальным исходом ($r=0,269$; $p<0,0001$), уровнем послеоперационных осложнений неинфекционного генеза ($r=0,340$; $p<0,0001$), уровнем креатинина и клиренсом креатина в послеоперационном периоде ($r=0,256$; $p<0,0001$). Отсутствовали корреляционные связи между НПР и наличием аллергоанамнеза ($r=0,039$; $p=0,348$), рациональностью выбора

Таблица 7. Достоверность распределения в группе пациентов с нежелательными побочными реакциями и анализируемыми параметрами (возрастом, аллергоanamнезом, длительностью госпитализации, ОРИТ, ИВЛ, послеоперационными осложнениями, клиренсом креатинина и летальным исходом)

Параметр	Нежелательные побочные реакции	
	p_1 U-тест Манна–Уитни	p_2 Колмогорова–Смирнова
Возраст	0,025	0,315
Аллергоanamнез	$p=0,308$	$p>1$
Длительность ИВЛ	$<0,0001$	0,017
Длительность ОРИТ	$<0,0001$	$<0,0001$
Длительность госпитализации	$<0,0001$	$<0,0001$
Летальный исход	$<0,0001$	0,121
Послеоперационные осложнения неинфекционного генеза	$<0,0001$	$<0,0001$
Уровень креатинина и КК в послеоперационном периоде	$<0,0001$	$<0,0001$
Инфекционные осложнения	$p=0,165$	$p>1$

Таблица 8. Факторы, влияющие на частоту инфекционных осложнений, длительность ОРИТ, длительность госпитализации, частоту повторных оперативных вмешательств, рост полирезистентной флоры и летальный исход (метод U-test Mann–Whitney)

Варианты нерациональных схем ПАП	Инфекционные осложнения p^*	Длительность пребывания в ОРИТ p^*	Длительность госпитализации p^*	Повторные операции, ассоциированные с инфекцией p^*	Наличие полирезистентной флоры в посевах p^*	Летальный исход p^*
Нерациональные схемы ПАП	0,900	0,116	0,206	0,103	0,610	0,002
Превышение длительности ПАП	>1	0,003	0,53	0,934	0,290	0,465
Нарушения режима дозирования	0,603	$<0,005$	0,5	0,001	0,016	0,980
Повышения креатинина через 24 ч после оперативного вмешательства	0,006	0,049	0,001	0,567	0,899	0,003

Примечание. * – U-test Манна–Уитни.

схем ПАП ($r=0,340$; $p=0,387$), адекватностью режимов дозирования АБП ($r=0,028$; $p=0,504$), длительностью ПАП ($r=0,017$; $p=0,687$) и инфекционными осложнениями ($r=0,032$; $p=0,443$).

Для проверки гипотезы связи НПП с анализируемыми показателями использовали U-тест Манна–Уитни и критерий Колмогорова–Смирнова. Результаты представлены в табл. 7.

Для летального исхода критерий Колмогорова–Смирнова не достигает достоверных значений — $p=0,121$ (см. табл. 7). Также стоит отметить, что снижение клиренса креатинина в послеоперационном периоде являлся достоверным предиктором развития НПП на фоне применения АБП.

Взаимосвязи различных схем периоперационной профилактики с частотой инфекционных осложнений, длительностью госпитализации и пребывания в отделении интенсивной терапии, ростом полирезистентной флоры, развитием нежелательных побочных реакций. В ходе исследования был проведён дополнительный статистический анализ, позволяющий оценить наличие взаимосвязей различных факторов, таких как нерациональные схемы ПАП, клинико-демографические особенности пациентов (возраст, пол, ИМТ, основное заболевание, функциональное состояние почек, характер оперативного вмешательства, тип ран, объём кровопотери) и частотой инфекционных осложнений, потребностью в по-

вторных оперативных вмешательствах, длительностью госпитализации, длительностью пребывания в ОРИТ, ростом полирезистентной флоры, уровнем летальности (табл. 8).

Высокая степень статистической значимости выявлена в отношении взаимосвязи нерациональных схем ПАП с уровнем летальности ($p=0,002$), нерациональной длительности ПАП и нарушений режимов дозирования — с длительностью пребывания в ОРИТ ($p=0,003$ и $p<0,005$, соответственно). Нарушения режима дозирования также повышают риск проведения повторных вмешательств, ассоциированных с инфекцией ($p=0,001$).

Важным является также тот факт, что повышенный уровень креатинина через 24 ч после оперативного вмешательства, как маркер функционального состояния почек, имеет достоверные взаимосвязи с частотой инфекционных осложнений ($p=0,006$), длительностью пребывания в ОРИТ ($p=0,049$), длительностью госпитализации ($p=0,001$) и уровнем летальности ($p=0,003$).

Рациональное проведение ПАП — один из основных инструментов регулирования внутрибольничной инфекции у пациентов хирургического профиля. Проведение ПАП преследует цель снизить уровень послеоперационных осложнений, длительность пребывания в ОРИТ, в стационаре, показатели летальности от гнойно-септических осложнений. Проблема изучения привер-

женности рекомендациям по проведению рациональной ПАП требует активного участия специалистов различного профиля: хирургов, анестезиологов, клинических фармакологов, эпидемиологов и администрации [16].

Результаты исследования свидетельствуют, что проводимая ПАП, соответствует международным и национальным рекомендациям в 52,4%. Достаточно высокий уровень несоответствия режимов ПАП (47,6%) характеризуется нерациональным выбором антибактериального препарата, необоснованной длительностью (85,4%) и нарушением режимов дозирования (66,4%).

Необходимо отметить, что наши данные во многом согласуются с данными исследований А. Khan [17], G. Vessal [18] и E. Mohamed [19] о недостаточной приверженности рекомендациям по проведению ПАП у пациентов хирургического профиля, при этом разброс приверженности рекомендациям варьирует — от 1,7 до 82%. В большинстве этих исследований авторы делали акцент на изучение приверженности рекомендациям по времени назначения ПАП до операции.

По данным обзора M. Gouvêa и др., показатель приверженности схемам ПАП в изученных исследованиях составил 70,3—95%, рациональное назначение ПАП — в 22—95%, нерациональное использование — в 2,3—100%, нарушение сроков ведения АБП до операции — 73—100%, общее соблюдение сроков ПАП — 5,8—91,4% [20].

В ходе ретроспективного исследования Prospero E. и др., авторы изучили приверженность рекомендациям за 6-летний период, которая составила 58%, при этом на частоту инфекционных осложнений в послеоперационном периоде наибольшее влияние оказывали длительность операции (OR 1·68, 95% CI 1·56—1·82) и срочное оперативное вмешательство (OR 2·16, 95% CI 1·96—2·37). Так же авторы отметили, что несмотря на достаточно низкую приверженность рекомендациям по ПАП, в группе, где соблюдались протоколы проведения ПАП, наблюдалось снижение частоты инфекционных осложнений [21].

С целью преодоления низкой приверженности эксперты ВОЗ рекомендуют использование чек-листа для периоперационного ведения больных, в том числе для соблюдения режима проведения ПАП, что должно способствовать улучшению междисциплинарной комплаентности при проведении ПАП [22].

Кроме изучения комплаентности рекомендациям ПАП, особое внимание ряд исследователей уделял изучению структуры назначения АБП для проведения ПАП. По нашим данным, отмечен высокий уровень назначения ЦФ III поколения, в т.ч. с антисинегнойной активностью. Результаты международных исследований E. Lautenbach и др. [23], J. Rodríguez-Vaño и др. [24] демонстрируют

высокий уровень корреляции между применением ЦФ III поколения и распространением штаммов продуцентов БЛРС. Результаты нашего микробиологического мониторинга ($n=84$) косвенно свидетельствуют о высоком уровне выделения штаммов БЛРС+ (22; 26,2%). Появление штаммов, обладающих устойчивостью к карбапенемам Carb+ (23; 27,3%), также является тревожным фактом, поскольку при развитии инфекционных осложнений, ассоциированных с такими госпитальными штаммами, спектр выбора АБП резко ограничен.

Полученные нами данные о безопасности назначения АБП (НПР=23; 3,9%) свидетельствуют о достаточно высокой частоте антибиотик-ассоциированного колита на фоне применения ЦФ (9; 1,6%) и эпизодов психомоторного возбуждения у больных пожилого возраста на фоне назначения ципрофлоксацина в комбинациях с метронидазолом (6; 1,04%). По данным эпидемиологических исследований антибиотико-ассоциированная диарея развивалась у 8% госпитализированных больных, из которых в 1—3% случаев было отмечено фульминантное течение. Авторы исследования пришли к выводу, что кроме АБП, факторами риска могут быть антихолинергические препараты и препараты замедляющие перистальтику кишечника [25].

По данным обзора M. F. Grill, распространённость неврологических нарушений на фоне назначения пациентам хирургического профиля фторхинолонов в комбинациях достаточно высока. При этом спектр нарушений включает не только эпизоды психомоторного возбуждения, но и эпизоды судорог, миоклонус, делирий, дизартрию, атаксию. Наиболее часто тяжёлые неврологические реакции были отмечены в группе пожилых пациентов и у пациентов с отягощённым неврологическим анамнезом. Автор отмечает, что неврологические побочные реакции возникают с одинаковой частотой на фоне применения любых фторхинолонов [26].

Увеличение риска развития НПР на фоне длительной избыточной ПАП является весомым аргументом в пользу следования существующим рекомендациям. Данные корреляционного анализа нашего исследования свидетельствуют о связи НПР с такими показателями, как длительность госпитализации ($r=0,291$, $p<0,0001$), длительность ОРИТ ($r=0,374$; $p<0,0001$), уровень летальности ($r=0,269$; $p<0,0001$), длительность ИВЛ ($r=0,249$; $p<0,0001$).

Особое внимание обращает факт взаимосвязи уровня креатинина и клиренса креатинина ($p<0,0001$), как маркера нарушения функции почек, на частоту развития НПР на фоне назначения АБП. Ряд исследований демонстрирует, что снижение функции почек ведёт к изменению параметров фармакокинетики АБП, в ряде случаев увеличивает риск развития НПР, в том числе

жизнеугрожающих. Данные результаты требуют проведения дополнительных проспективных исследований [27, 28].

Заключение

Таким образом, в реальной клинической практике сохраняется низкий уровень приверженности рекомендациям по проведению периоперационной профилактики.

Использование нерациональных комбинаций имеет взаимосвязь с уровнем летальности ($p=0,002$), нерациональная длительность ПАП — с длительностью пребывания в ОРИТ ($p=0,003$), нарушения режима дозирования АБП — с частотой повторных оперативных вмешательств, ассоциированных с инфекцией ($p=0,001$) и длительностью пребывания в ОРИТ ($p=0,005$).

НПР достоверно являются факторами риска увеличения длительности ИВЛ ($p<0,0001$), дли-

тельности пребывания в ОРИТ ($p<0,0001$), длительности госпитализации ($p<0,0001$).

С учётом выявленного достоверного влияния уровня креатинина на риск развития инфекционных осложнений ($p=0,003$) и уровень летальности ($p=0,003$) можно предполагать высокую прогностическую значимость функции почек, что требует проведения дополнительных проспективных клинических исследований в данной когорте пациентов.

Выражение признательности

Бабенко Олегу Васильевичу, главному врачу УКБ 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова;

Ногтеву Павлу Владимировичу, заведующему отделением реанимации УКБ 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова;

Морозовой Ольге Алексеевне, заведующей межклинической бактериологической лабораторией Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yoshiaki Gu., Mitsuo K. How can we fight against antimicrobial-resistant bacteria in the World Health Organization Western Pacific Region? Western Pac Surveill Response J. Jul-Sep 2012; 3 (3): 40–42
2. Spellberg B., Gilbert D.N. The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett. Clin Infect Dis J. 2014; 59 (suppl 2): S71–S75.
3. Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antibiotic resistance crisis: causes, consequences, and management. Front Public Health J. 2014; 2: 145
4. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В., и члены исследовательской группы ЭРГИНИ. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия 2016; 61 (5–6): 32–42. / Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovelonov S.V., i chleny issledovatel'skoy gruppy ERGINI. Rasprostranennost' i klinicheskoe znachenie nozokomial'nykh infektsiy v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii: issledovanie ERGINI. Antibiotiki i khimioter 2016; 61 (5–6): 32–42. [in Russian]
5. Kevin B. Laupland A., Deirdre L., Church B. Population-Based Epidemiology and Microbiology of Community-Onset Bloodstream Infections. ClinMicrobiol Rev. Oct 2014; 27 (4): 647–664. doi: 10.1128/CMR.00002-14
6. Malhotra-Kumar S., Lammens C., Coenen S., Van Herck K., Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2007; 369 (9560): 482–490.
7. Harbarth S., Samore M.H., Lichtenberg D., Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. Circulation 2000; 101 (25): 2916–2151–1253.
8. Kachroo S., Dao T., Zabaneh F., Reiter M., Larocco M.T., Gentry L.O. et al. Tolerance of vancomycin for surgical prophylaxis in patients undergoing cardiac surgery and incidence of vancomycin-resistant enterococcus colonization. Annals of Pharmacotherapy 2006; 40 (3): 381–552.
9. Яковлев С.В., Журавлева М.В., Проценко Д.Н., Белобородов В.Б., Бруско Н.И., Брусина Е.Б., и др. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Хирургия): 15–51. / Yakovlev S.V., Zhuravleva M.V., Protsenko D.N., Beloborodov V.B., Briko N.I., Brusina E.B., i dr. Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii statsionarnoy meditsinskoj pomoshchi. Metodicheskie rekomendatsii dlya lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniy Moskvy. Consilium Medicum 2017; 19 (7.1. Khirurgiya): 15–51. [in Russian]
10. Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г. <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/#ixzz511Wp6RdF> / Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 25 sentyabrya 2017 g. №

2045-р О Strategii preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v RF na period do 2030 g. <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/#ixzz511Wp6RdF> [in Russian]

11. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н., Любимова А.В., Хорошилов В.Ю., Долгий А.А., и др. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. М.: 2014. — XX с. / Aslanov B.I., Zueva L.P., Kolosovskaya E.N., Lyubimova A.V., Khoroshilov V.YU., Dolgij A.A., i dr. Printsipy organizatsii perioperatsionnoy antibiotikoprofilaktiki v uchrezhdeniyakh zdavookhraneniya. Moskva, 2014; XX. [in Russian]
12. Козлов П.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2000. — Т. 2. — №3. — С. 16–22. / Kozlov P.S. Nozokomial'nye infektsii: epidemiologiya, patogenez, profilaktika, kontrol'. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2000; 2: 3: [in Russian]
13. Bratzler D. W., Dellinger E. P., Olsen K. M., Perl T. M., Auwaerter P. G. et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health-Syst Pharm. 2013; 70: 195–283.
14. Козлов П.С., Дехнич А.В. Справочник по антимикробной терапии / Смоленск: МАКМАХ, 2010 г. — 416 с (224 с). / Kozlov P.S., Dekhnich A.V. Spravochnik po antimikrobnoy terapii / Smolensk: MAKMAKH, 2010; 416 (224). [in Russian]
15. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health-Syst Pharm 1999; 56: 1839–1888.
16. Sinha B., Assen S., Friedrich A. W. Important issues for perioperative systemic antimicrobial prophylaxis in surgery. CurrentOpinion. 2014; 27 (4): 377–381.
17. Afzan Khan A. K., Mirshad P. V., Rashed M.R., Banu G. A study on the usage pattern of antimicrobial agents for the prevention of surgical site infections (SSIs) in a tertiary care teaching hospital. J Clin Diagn Res. 2013; 7(4): 671-674.
18. Vessal G., Namazi S., Davarpanah M.A., Foroughinia F. Evaluation of prophylactic antibiotic administration at the surgical ward of a major referral hospital, Islamic Republic of Iran. East Mediter Health J. 2011; 17 (8): 663-668.
19. Mohamed E. H., Asim A. E., Farah H.F., Abdulla S., Naama M. A., Sahar A. S. O., Rauda A. Clinicalpharmacists' review of surgical antimicrobial prophylaxis in atertiary hospital in Abu Dhabi. Int J Clin Pharm (2015) 37: 18–22.
20. Gouvea M., Novaes CdeO., Pereira D. M., Iglesias A. C. Adherence to guidelines for surgical antibiotic prophylaxis: a review. Braz J Infect Dis. 2015 Sep–Oct; 19 (5): 517–524. doi: 10.1016/j.bjid.2015.06.004.
21. Prospero E., Barbadoro P., Marigliano A., Martini E., D'Errico M. Perioperative antibiotic prophylaxis: improved compliance and impact on infection rates. Epidemiol Infect. 2011 Sep; 139 (9): 1326–1331. doi: 10.1017/S0950268810002505. Epub 2010 Nov 19.
22. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Printed by the WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44186/7/9789244598597_rus.pdf
23. Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B. et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *E.coli* and *K.pneumoniae*: risk factors for infec-

- tion and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1162—1171.
24. *Rodríguez-Baño J., Picón E., Gijón P. et al.* Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1726—1731.
 25. *Greenstein A.J., Byrn J.C., Zhang L.P., Swedish K.A., Jahn A.E., Divino C.M.* Risk factors for the development of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surgery*. 2008 May; 143 (5): 623—629.
 26. *Grill M. F., Maganti R. K.* Neurotoxic effects associated with antibiotic use management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Sep; 72 (3): 381—93. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03991.x.
 27. *Harris D.G., McCrone M.P., Koo G., Wertz A.S., Chiu W.C., Scalea T.M., Diaz J.J., Lissauer M.E.* Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in critically ill surgical patients. *J Crit Care*. 2015 Feb; 30 (1): 102—6. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.07.028.
 28. *Blot S., Lipman J., Roberts D.M., Roberts J.A.* The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 May; 79 (1): 77—84. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.015.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Морозова Татьяна Евгеньевна — профессор, д.м.н., Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

Лукина Мария Владимировна — ассистент, Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

Андрущишина Татьяна Борисовна — к. м. н., доцент, Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

Чукина Мария Александровна — аспирант, Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва